

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D453/02

A61K 31/435



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197088.7

[43]公开日 1998 年 1 月 21 日

[11] 公开号 CN 1171109A

[22]申请日 95.12.27

[30]优先权

[32]94.12.28[33]JP[31]327045/94

[86]国际申请 PCT/JP95/02713 95.12.27

[87]国际公布 WO96/20194 日 96.7.4

[85]进入国家阶段日期 97.6.26

[71]申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 竹内诚 内藤良 早川昌彦 冈本芳典  
米德康博 池田贤  
矶村八州男

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书 3 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新颖奎宁环衍生物及其医药组合物

[57]摘要

如下通式 (I) 所示的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐及含有该化合物的医药组合物

(式中符号具有如下意义:

A 环: 芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1—4 个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的杂芳基、或 5—7 元饱和杂环基, 这些环可被任意基团取代;

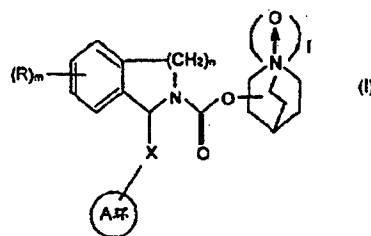
X: 单键或亚甲基;

R: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、硫基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基;

l: 0 或 1;

m: 0 或 1—3 的整数;

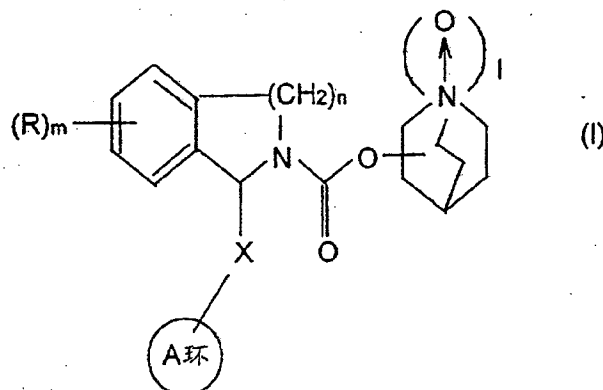
n: 1 或 2 的整数)。它具有毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体拮抗作用, 可用作泌尿系统疾病、呼吸系统疾病或消化系统疾病的预防和治疗剂。



(BJ)第 1456 号

# 权 利 要 求 书

1. 如下通式(I)所示的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐,



式中符号具有如下意义:

A 环: 芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的杂芳基、或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被任意基团取代;

10 X: 单键或亚甲基;

R: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基;

15 l: 0 或 1;

m: 0 或 1-3 的整数;

n: 1 或 2 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 A 环为芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的杂芳基或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被选自以下基团的取代基所取代: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基。

3. 如权利要求 2 所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 R 为卤原子、低级烷基、羟基、低级烷氧基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷

基氨基, A 环为芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的 5-6 元单环杂芳基或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被选自卤原子、低级烷基、羟基、低级烷氧基、硝基、氰基、氨基或一或二低级烷基氨基的取代基所取代。

5 4. 如权利要求 3 所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 m 为 0, A 环为可被卤原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基取代的芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的 5-6 元单环杂芳基。

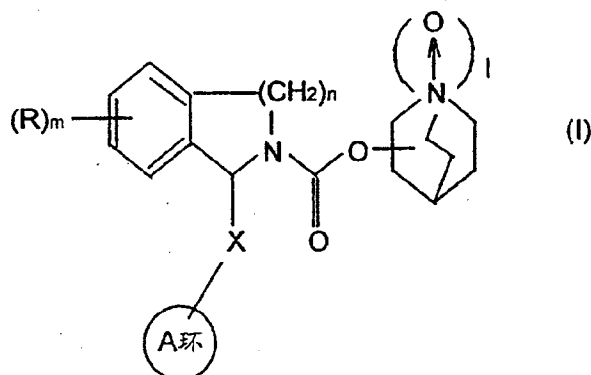
10 5. 如权利要求 4 所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 A 环为可被卤原子或低级烷基取代的苯基、环烷基、吡啶基、咪唑基、噻吩基。

6. 如权利要求 2-5 之一所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 X 为单键。

7. 如权利要求 2-6 之一所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 n 为 2。

15 8. 如权利要求 1 所述的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 它们选自以下化合物组成的组: 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1, 2, 3, 4-四氢-1-(2-噻吩基)-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1, 2, 3, 4-四氢-1-(3-噻吩基)-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-(2-咪唑基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-(4-氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1, 2, 3, 4-四氢-1-(4-甲苯基)-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯、1-(3-咪唑基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯或它们的旋光异构体。

25 9. 含有如下通式(I)所示的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐与药理学上允许的载体的医药组合物,



式中符号具有如下意义:

A 环: 芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的

杂原子的杂芳基、或 5-7 元饱和杂环基、这些环可被任意基团取代；

X: 单键或亚甲基；

R: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基；

l: 0 或 1；

m: 0 或 1-3 的整数；

10 n: 1 或 2 的整数。

10. 如权利要求 9 所述的医药组合物，它是毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体拮抗剂。

11. 如权利要求 10 所述的医药组合物，它是毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体拮抗剂，是神经性尿频、神经性膀胱、夜尿症、不稳定膀胱、膀胱痉挛及慢性膀胱炎之类尿失禁及尿频等泌尿系统疾病或慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘及鼻炎等呼吸系统疾病的预防和治疗剂。

# 说明书

## 新颖奎宁环衍生物及其医药组合物

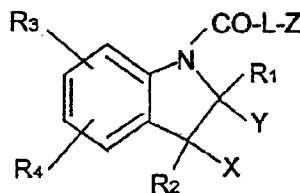
### 5 技术领域

本发明涉及医药,特别是具有毒蕈碱受体拮抗作用的奎宁环衍生物、其盐、其N-氧化物及其季铵盐,以及含有该化合物的医药组合物。

### 背景技术

10 迄今对毒蕈碱受体进行了广泛研究,认识到具有毒蕈碱受体拮抗作用的化合物引起支气管扩张、胃肠运动抑制、酸分泌抑制、口渴、散瞳、膀胱收缩抑制、出汗减少及频脉等。已知该毒蕈碱受体至少存在3种亚型。M<sub>1</sub>受体主要存在于脑等处, M<sub>2</sub>受体存在于心脏等处, M<sub>3</sub>受体存在于平滑肌和腺体组织。具有上述毒蕈碱受体拮抗作用的化合物迄今已知有很多,例如代表性的化合物有阿托品  
15 (Merck Index 11 版, 138 页)。然而阿托品非选择性地拮抗 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受体,因此不易针对特定疾病进行治疗。近年来进行了毒蕈碱受体亚型的研究,探讨了对 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受体具选择性拮抗作用的化合物(英国专利申请公开公报第 2,249,093 号、特开平 1-131145 号及特开平 3-133980 号公报)。其中可望创制出对毒蕈碱 M<sub>3</sub>受体具选择性而没有起因于 M<sub>2</sub>受体的心脏副作用的化合物。

20 特开平 62-252764 号公报中记载了具有如下通式的化合物。



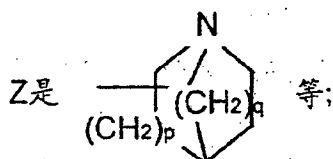
(式中, L 为 NH 或 O;

25 X 和 Y 独立地为氢原子或选自 C<sub>1-6</sub> 烷基或一起形成键;

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、...(中略)...

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自氢原子、卤原子、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、...(中略)....、苯基、被选自苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基的一个或两个基团任意 N-取代或被 C<sub>6-8</sub> 多亚甲基任意 N-二取代的氨基、...(中略)...

30



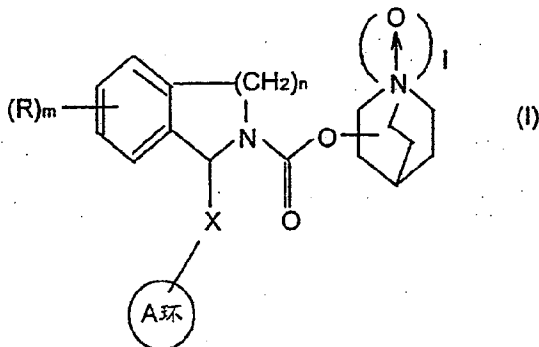
p 为 1 或 2; q 为 1-3)

然而, 上述专利中记载的化合物是作为 5-HT 拮抗剂而公开的, 关于毒蕈碱受体拮抗作用则完全没有揭示, 与本发明化合物在药理效果方面是明显不同的。

#### 发明的揭示

本发明者关于具有上述毒蕈碱  $M_3$  受体拮抗作用的化合物进行潜心研究的结果, 创制了具有与以往化合物基本骨架不同的新型奎宁环衍生物, 发现它们具有优异的选择性毒蕈碱  $M_3$  受体拮抗作用, 完成了本发明。

即本发明涉及如下通式(I)所示的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 以及含有该化合物或其盐与制药学上允许的载体的医药组合物、特别涉及毒蕈碱  $M_3$  受体拮抗剂。



(式中符号具有如下意义:

A 环: 芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的杂芳基、或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被任意基团取代;

X: 单键或亚甲基;

R: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基;

l: 0 或 1;

m: 0 或 1-3 的整数;

n: 1 或 2 的整数, 以下同此)

本发明化合物(I)中特别好的化合物是这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 A 环为芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的杂芳基或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被选自以下基团的取代基所取代: 卤原子、羟基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基;

这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 R 为卤原子、低级烷基、羟基、低级烷氧基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基, A 环为芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的 5-6 元单环杂芳基或 5-7 元饱和杂环基, 这些环可被选自卤原子、低级烷基、羟基、低级烷氧基、硝基、氰基、氨基或一或二低级烷基氨基的取代基所取代;

这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 m 为 0, A 环为可被卤原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基取代的芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自氧原子、氮原子、硫原子的杂原子的 5-6 元单环杂芳基;

这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 A 环为可被卤原子或低级烷基取代的苯基、环烷基、吡啶基、咪唑基、噻吩基;

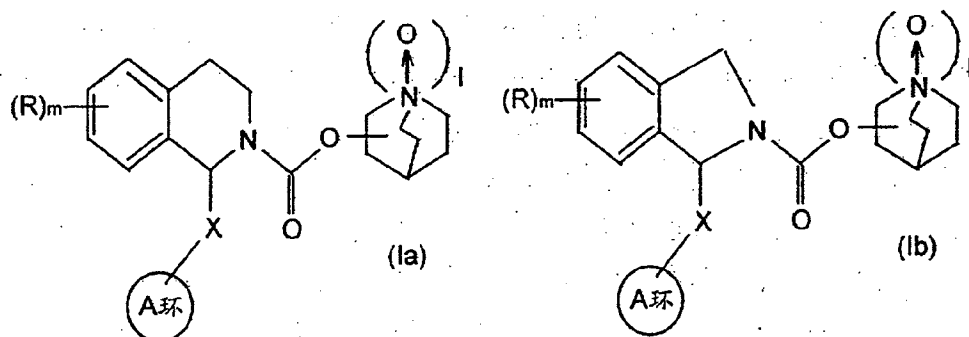
这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 X 为单键;

这样的奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐, 其中 n 为 2.

含有本发明化合物(I)奎宁环衍生物、其盐、其 N-氧化物或其季铵盐与制药学上允许的载体的毒蕈碱  $M_3$  拮抗剂, 较好的为泌尿系统疾病(神经性尿频、神经性膀胱、夜尿症、不稳定膀胱、膀胱痉挛及慢性膀胱炎等)或呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘及鼻炎等)的预防和治疗剂。

以下对本发明化合物(I)作详细说明。

本发明化合物(I)与以往的毒蕈碱  $M_3$  受体拮抗剂不同, 具有如下结构特征: 在如下所示环基本骨架的氮原子上具有奎宁环基氧羰基等结合的四氢异喹啉骨架 (Ia) 或异二氢吲哚骨架 (Ib)。



而且, 本发明化合物(I)还有如下特征: 分别在四氢异喹啉或异二氢吲哚的 1 位上, 以 X 介于中间, 具有 A 环, 即选自芳基、环烷基、环脂烯基、含有 1-4 个选自个氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的杂芳基、或 5-7 元饱和杂环基的环状基。

关于本说明书通式的定义除非有特别明确的限定, 术语“低级”表示碳原子数为 1-6 个的直链或支链碳链。因此, “低级烷基”表示碳原子数为 1-6 个的直链或支链烷基, 具体地可列举如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1, 2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 2, 2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。这些基团中, 以甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等碳原子数为 1-4 个的烷基为佳, 以甲基为更佳。

“芳基”表示芳香族烃基, 以 6-14 个碳原子的芳基为佳, 具体地为苯基、萘基、茚基、蒽基、菲基, 以苯基为佳。

“环烷基”可为碳原子数 3-8 个的环烷基, 具体地可列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。其中以环丙基、环丁基、环戊基、环己基为佳, 以环己基为更佳。

“环脂烯基”可为碳原子数 3-8 个的基团, 具体地可列举 1-环丙烯基、2-环丙烯基、1-环丁烯基、2-环丁烯基、1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、1-环己烯基、2-环己烯基、3-环己烯基、1-环庚烯基、2-环庚烯基、3-环庚烯基、4-环庚烯基、1-环辛烯基、2-环辛烯基、3-环辛烯基、4-环辛烯基、2, 4-环戊二烯基、2, 5-环己二烯基、2, 4-环庚二烯基、2, 6-环庚二烯基。

“含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的杂芳基”表示可与苯环稠合的五元或六元杂芳基, 具体地可为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基等所表示的含有 1 ~ 4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂



原子的五元或六元单环杂芳基,以及吡啶基、吡唑基、中氮茛基、喹啉基、喹唑啉基、喹噁基、喹喔啉基、噌啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基等所示的与苯环稠合的五元或六元杂芳基。

- 5 这些基团中,较好的为含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的五元或六元单环杂芳基,更好的为呋喃基、噻吩基、吡啶基。

“5-7 元饱和杂环基”指含有 1-2 个氧原子、氮原子或硫原子的五元、六元或七元饱和杂环基,具体地可列举吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等。

- 10 A 环的“芳基”、“环烷基”、“环脂烯基”、“含有 1-4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的杂芳基”或“含有 1 - 4 个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的 5 - 6 元单环杂芳基或 5-7 元饱和杂环基”中各个环可被任意的取代基取代,取代基的个数不限于一个,也可以是几个。此处,任意的取代基,只要是在这些环上可能取代的基团均可,但较好的可列举卤原子、羟基、低级烷  
15 氧基、羧基、低级烷氧基羰基、低级酰基、巯基、低级烷硫基、磺酰基、低级烷基磺酰基、亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、磺酰氨基、低级链烷磺酰氨基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、硝基、氰基、氨基、一或二低级烷基氨基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、或可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基,较好的可列举卤原子、低级烷  
20 基、羟基、低级烷氧基、硝基、氰基、氨基或一或二低级烷基氨基,更好的可列举卤原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基,特别是卤原子、低级烷基。

- “卤原子”为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。取代基为氯原子的时候,取代基的数目无特别限定,在 2 个以上卤原子的情况下,任何原子的组合均可。例如,卤原子取代的低级烷基可列举氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、1-氟乙基、  
25 1-氯乙基、1-溴乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、二氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、二氯溴甲基等。其中以三氟甲基为佳。

- “低级烷氧基”可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、  
30 2-甲基丁氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基等。这些基团中,以甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等具有 1-4 个碳原子的低级烷氧基为佳,以甲氧基和乙氧基为更佳。

- “低级烷氧基羰基”可为甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、新戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、  
35 1,2-二甲基丙氧基羰基、1-乙基丙氧基羰基、己氧基羰基等。

“低级酰基”可为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、三甲基

乙酰基等。较好的为甲酰基、乙酰基、丙酰基等。

“低级烷硫基”表示硫基中的氢原子被上述低级烷基取代所得的基团，可列举甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基等。

5 “低级烷基磺酰基”可列举甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基等。

“低级亚磺酰基”可列举甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、己基亚磺酰基等。

“低级链烷磺酰氨基”可列举甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、异丙磺酰氨基、丁磺酰氨基、戊磺酰氨基、己磺酰氨基等。

10 “一或二低级烷基氨基甲酰基”表示氨基甲酰基中的 1-2 个氢原子被上述低级烷基取代而得到的氨基甲酰基，可为甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基等。

15 “一或二低级烷基氨基”表示氨基中的 1-2 个氢原子被上述低级烷基取代而得到的氨基，具体的可为甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基等。

“可被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基取代的低级烷基”表示低级烷基任意的 1 个至几个氢原子被卤原子、羟基、低级烷氧基、氨基、一或二低级烷基氨基取代而得到的基团。卤原子取代的低级烷基如前面对于卤原子的说明中所记载的那样。

20 本发明化合物(I)中具有奎宁环基，奎宁环基的氮原子也可被氧化(1 = 1)，或也可形成季铵盐。形成季铵盐时，与氮原子结合的基团具体地可列举低级烷基、低级链烯基、低级炔基。

25 “低级链烯基”为碳原子数 2-6 个的直链或支链链烯基，具体地可列举乙烯基、丙烯基、丁烯基、甲基丙烯基、二甲基乙烯基、戊烯基、甲基丁烯基、二甲基丙烯基、乙基丙烯基、己烯基、二甲基丁烯基、甲基戊烯基等。这些基团中以丙烯基为佳。

“低级炔基”为碳原子数 2-6 个的直链或支链炔基，具体地可列举乙炔基、丙炔基、丁炔基、甲基丙炔基、戊炔基、甲基丁炔基、己炔基等，这些基团中以乙炔基和丙炔基等碳原子数 2-3 个的炔基为佳。

30 季铵盐的阴离子可为卤原子的离子、三氟甲磺酸盐(トリフレート)、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等，特别以卤原子的离子，即卤离子(如氯离子、溴离子、碘离子、三碘化物离子等)为佳，但并不限于这些离子。其它阴离子还可列举硝酸根离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子等无机阴离子，甲酸盐( $\text{HCOO}^-$ )、乙酸盐( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ )、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐等羧酸盐、谷氨酸等氨基酸的阴离子等。卤离子以溴离子或碘离子为佳。阴离子可通过  
35 通常的离子交换反应变换成所需的阴离子。

本发明化合物(I)具有不对称碳原子,因此存在基于此的旋光异构体。另外,本发明还存在结构异构体、互变异构体,包含非对映异构体、对映体等被分离出的这些异构体或混合物。

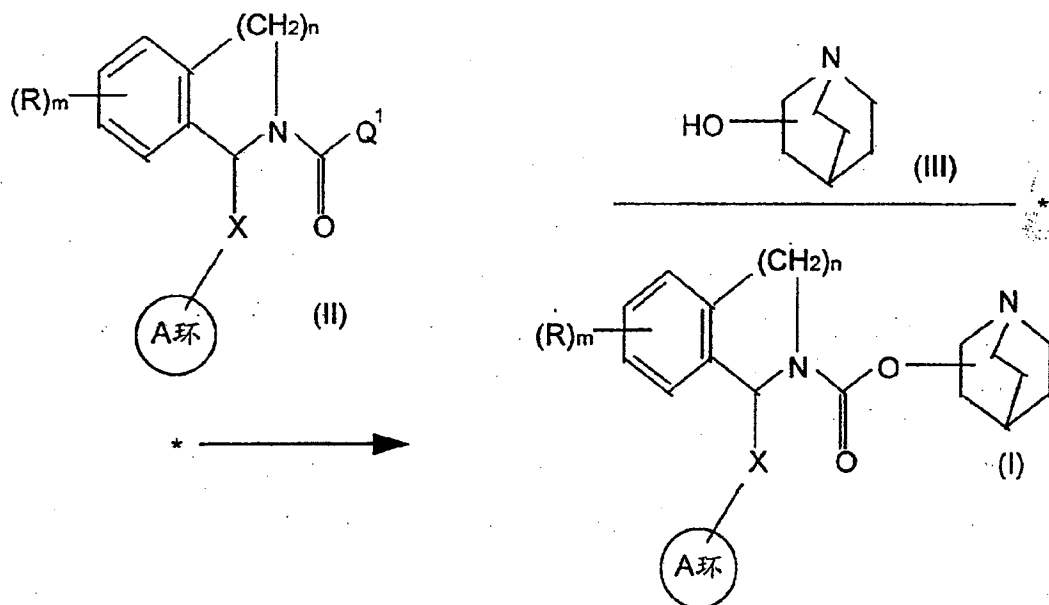
本发明化合物(I),除了上述奎宁环基的季铵盐以外,还可与酸形成盐。

- 5 这样的盐可列举盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐,与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐。本发明化合物(I)还含有所有的水合物、乙醇等溶剂化物及多晶型的物质。

#### 10 制备方法

本发明化合物(I)可用各种制备方法进行制备。以下就其代表性的制备方法加以说明。

##### 制法 1



15

(式中, Q<sup>1</sup>表示在本反应中有利的离去基, A环、R、X、m及n具有前面所述的意义。下同此。)

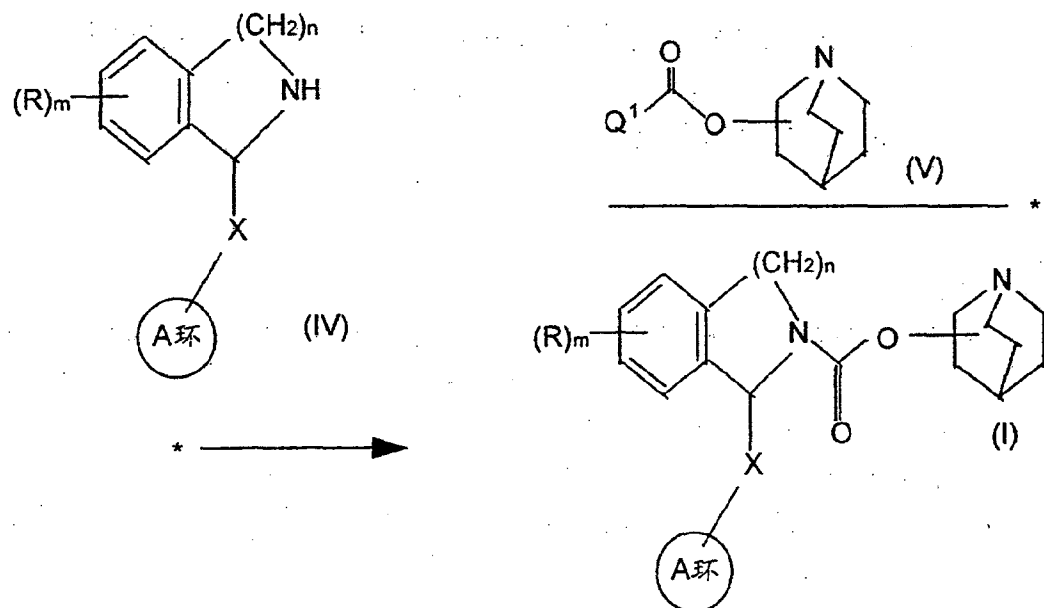
- 20 将通式(II)所示化合物与反应对应量的通式(III)所示奎宁环醇在惰性溶剂中于室温至加热下搅拌,进行本反应。

离去基 Q<sup>1</sup>包含如卤原子、低级烷氧基、苯氧基、咪唑基等。

惰性溶剂可列举如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、苯、甲苯或二甲苯等及其混合溶剂。

为了促进本反应,最好添加碱(如钠、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠等).

## 制法 2



(式中, A 环、R、X、m、n 及  $Q^1$  具有前面所述的意义。)

将通式(IV)所示化合物与反应对应量的通式(V)所示化合物在上述惰性溶剂中于室温至加热下搅拌,进行本反应。

- 10 为了促进本反应,最好添加碱(如钠、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠、三乙胺、吡啶等。

### 其它制备方法

- 15 本发明化合物中,奎宁环基的氮原子被氧化的化合物及形成季铵盐的化合物,可通过使本发明化合物的叔胺化合物 N-氧化、N-烷基化的反应加以制备。

- 20 N-氧化反应可按常规方法的氧化反应来进行,具体地为:在氯仿、二氯甲烷或二氯乙烷等惰性溶剂、甲醇、乙醇等醇类、水、或其混合溶剂中,冷却至室温下,或根据情况在加热下,将本发明化合物的叔胺化合物、和其对应量或过量的氧化剂一起搅拌,进行反应。氧化剂可列举间氯过苯甲酸等有机过酸、高碘酸钠、过氧化氢等。

N-烷基化反应可按常规方法的 N-烷基化反应来进行,具体地为:在 N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、苯、2-丁酮、丙酮或四氢呋喃等惰性溶剂中,在冰冷却至室温下或根据情况在加热下,将本发明化合物的叔胺化合物与其对应量的烷基化剂搅拌,进行反应。

烷基化剂可为低级烷基卤化物、三氟甲磺酸低级烷基酯、对甲苯磺酸低级烷基酯或甲磺酸低级烷基酯等。较好的为低级烷基卤化物。

在制备本发明化合物时，有时必需保护官能团。这种情况可按常规方法加上引入保护基及脱保护的操作，进行制备。

- 5 这样制得的本发明化合物可以是游离的，或按常规方法进行成盐处理，分离、精制其盐。分离、精制可采用提取、浓缩、蒸馏、结晶化、过滤、重结晶、各种色谱法等通常的化学操作。

#### 产业上利用的可能性

- 10 本发明化合物对毒蕈碱  $M_3$  受体具有亲和性和选择性，作为  $M_3$  受体拮抗剂，可用作与  $M_3$  受体有关的各种疾病，特别是神经性尿频、神经性膀胱、夜尿症、不稳定膀胱、膀胱痉挛、慢性膀胱炎等尿失禁及尿频之类泌尿系统疾病、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘及鼻炎等呼吸系统疾病、过敏性大肠综合征、痉挛性大肠炎及憩室炎等消化系统疾病的预防或治疗剂。

- 15 特别是，本发明化合物对平滑肌和腺组织上存在的  $M_3$  受体比对心脏等存在的  $M_2$  受体选择性高，作为对心脏等副作用少的  $M_3$  受体拮抗剂，尤其作为尿失禁和尿频、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘及鼻炎等的预防或治疗剂，其有用性很高。

- 20 本发明化合物对毒蕈碱受体的亲和性及拮抗作用通过以下试验加以确认。

#### 毒蕈碱受体亲和性(体外)试验

##### a. 膜标本的制备

- 25 将 Wistar 系雄性大鼠(日本 SLC)的心脏和下颌下腺摘出，加入 5 倍体积的含 100mM 氯化钠、10mM 氯化镁的 20mM HEPES 缓冲液(pH7.5，以下简称 HEPES 缓冲液)，在冰冷却下制成匀浆。将其用纱布过滤后，于  $50,000 \times g$ 、 $4^\circ C$  进行超速离心分离 10 分钟，将沉淀悬浮在 HEPES 缓冲液中，再于  $50,000 \times g$ 、 $4^\circ C$  进行超速离心分离 10 分钟。将此沉淀悬浮在 HEPES 缓冲液中，保存于  $-80^\circ C$ 。以后使用时，融化后进行试验。

##### b. 毒蕈碱 $M_2$ 受体结合试验

- 30 按 Doods 等的方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257-262, 1987)改良后进行试验。将心脏膜标本、 $[^3H]$ -二苯乙醇酸奎宁环酯(quinuclidinyl benzilate)和受试化合物在 0.5ml HEPES 缓冲液中于  $25^\circ C$  保温 45 分钟后，通过玻璃滤器(Whatman GF/B)抽滤，用 5ml HEPES 缓冲液将滤器洗涤三次。用液体闪烁计数器测定吸附在滤器上的  $[^3H]$ -二苯乙醇酸奎宁环酯的放射  
35 活性。非受体特异性结合通过添加  $1 \mu M$  阿托品而求得。根据 Cheng & Prusoff (Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973)的方法，算出使标记的配基即

[<sup>3</sup>H]-二苯乙醇酸奎宁环酯的结合抑制 50 % 的受试化合物的浓度(IC<sub>50</sub>), 计算出解离常数(Ki), 即本发明化合物对毒蕈碱 M<sub>2</sub> 受体的亲和性。

### c. 毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体结合试验

除了用下颌腺标本作标本、标记的 [<sup>3</sup>H]-N-甲基苄基胺作标记配基外, 用与上述 b 毒蕈碱 M<sub>2</sub> 受体结合试验同样的方法进行试验。

结果: 本发明化合物(I)对 M<sub>3</sub> 受体的 Ki 值为 10<sup>-8</sup> 至 10<sup>-10</sup>M, 比对 M<sub>2</sub> 受体具有十倍以上的高亲和力。

### 毒蕈碱受体拮抗试验(体外试验)

#### 10 a. 对大鼠节律性膀胱收缩的试验

Wistar 雌性大鼠(130-200g)用乌拉坦(1.0g/kg, s.c.)麻醉, 在肾脏侧结扎输尿管。将导尿管留置于膀胱中, 在膀胱内注入 1.0ml 左右生理盐水, 引起节律性膀胱收缩, 用压力传感器测定膀胱内压。在得到 5 分钟以上稳定的节律性收缩后, 从上颌外静脉累积地投与受试化合物, 5-10 分钟后测定膀胱内压。对投与受试化合物前的膀胱收缩求出抑制率, 将使投与前膀胱收缩抑制 30 % 的受试化合物的用量作为 ED<sub>30</sub>。

本试验的结果, 本发明化合物显示良好的 ED<sub>30</sub> 值。

#### b. 对大鼠唾液分泌的试验

Wistar 雄性大鼠(160-190g)用乌拉坦(0.8g/kg, i.p.)麻醉。投与受试化合物(对照组投与溶剂), 15 分钟后, 投与 0.8 μ mmol/kg 氧代震颤素(oxotremorine)。药物投与均经股静脉注入。从投与氧代震颤素(oxotremorine)起收集 5 分钟内分泌的唾液, 测定其重量。求出对对照组唾液分泌量的抑制率, 以使对照组唾液分泌量抑制 50 % 的受试化合物的用量作为 ID<sub>50</sub> 值。

本试验的结果, 作为比较化合物试验的阿托品的 ID<sub>50</sub> 值与上述对大鼠节律性膀胱收缩试验的 ED<sub>30</sub> 相比, 为同样程度的数值, 而本发明化合物的 ID<sub>50</sub> 与上述 ED<sub>30</sub> 相比为 5 倍以上, 表明对唾液分泌的作用相对较弱。

#### c. 对大鼠缓脉的试验

本试验按 Doods 等的方法(J. Pharmacol. Esp. Ther., 242, 257-262, 1987)进行。将雄性 Wistar 大鼠(250-350g)用戊巴比妥钠(50mg/kg, i.p.)麻醉、切开颈部后, 切断左右迷走神经。插入气管插管以确保气道通畅。然后从眼窝插入不锈钢棒破坏脊髓。在人工呼吸(10cc/kg, 每分钟 50 次)下, 保持直肠温度 37.5 °C, 从颈总动脉监测心率。固定股静脉的留置针, 用于给药。脊髓破坏后, 为达到平衡状态而静置 15 分钟后, 投与阿替洛尔(10mg/kg)。再平衡 15 分钟后, 投与受试化合物, 其后 15 分钟, 累积投与氧代震颤素(oxotremorine), 测定心率的降低。将使对照组的剂量反应曲线右移 10 倍的受试化合物的用量作为 DR<sub>10</sub>。

结果：本发明化合物对缓脉的作用十分弱，投与数 mg/kg 未能观察到。

上述毒蕈碱受体亲和性试验(体外试验)的结果表明，本发明化合物(I)对  $M_3$  受体具有选择性和高亲和性。在毒蕈碱受体拮抗试验(体外试验)中也显示良好的毒蕈碱  $M_3$  受体拮抗作用，而对涉及毒蕈碱  $M_2$  受体的缓脉则作用低，从而表明本发明化合物(I)选择性拮抗毒蕈碱  $M_3$  受体。而且，现有抗胆碱药所具有的口渴等副作用也低。

含有一种或两种以上本发明化合物或其盐的医药组合物可用通常的制药学上允许的载体进行制备。

本发明的医药组合物可经口投与或用注射剂、栓剂、经皮制剂、吸入剂或膀胱内注入等非经口投与，任何一种方式均可。

给药量可考虑症状、给药对象的年龄、性别等，根据个体情况适当决定，但通常经口给药时，成人给药量为每天 0.01mg/kg-100mg/kg 左右，一次给药或分 2 - 4 次给药。根据症状静脉给药时，通常成人每次 0.001mg/kg-10mg/kg，一天一次或几次给药。

制剂用的载体，可为固体或液体的无毒药用物质。

按本发明的经口给药用固体组合物，可用片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等。这样的固体组合物系由一种或一种以上活性物质与至少一种惰性稀释剂如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、果胶、硅酸镁、铝酸镁等混合而成。按常法，组合物也可含有惰性稀释剂以外的添加剂，如硬脂酸镁之类润滑剂及纤维素乙醇酸钙之类崩解剂，乳糖之类稳定剂，谷氨酸或天冬氨酸之类助溶剂。片剂或丸剂根据需要也可用砂糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等糖衣或胃溶性或肠溶性物质的膜包衣。

经口给药的液体组合物包括药剂学上允许的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂等，含有通常所用的惰性稀释剂，如精制水、乙醇。除了惰性稀释剂外，此组合物也可含有湿润剂、悬浮剂之类辅助剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂等。

按本发明的非经口投与的注射剂包括无菌的水性或非水性溶液剂、悬浮剂、乳剂等。水性溶液剂、悬浮剂包含如注射用蒸馏水及生理盐水。非水性的溶液剂、悬浮剂包含如乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、可可豆脂、橄榄油、芝麻油之类植物油、乙醇之类的醇、阿拉伯胶、聚山梨酸酯 80(商品名)等。这样的组合物也可再含有等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(如乳糖)、助溶剂(如谷氨酸、天冬氨酸)等添加剂。它们可通过除菌膜过滤、掺合杀菌剂或辐照除菌。它们也可制成无菌的固体组合物，在使用前用无菌水或无菌的注射用溶剂溶解后使用。

### 实施发明的最佳状态

以下根据实施例对本发明作更详细的说明. 本发明化合物并不限于下述实施例中所记载的化合物, 而是包括全部上述通式(I)所示的化合物、其盐、其水合物、其溶剂化物、其几何及光学异构体、多晶型.

- 5 本发明化合物的原料化合物中包含新型化合物, 这些化合物的制备例作为参考例记载如下.

#### 参考例 1

- 10 在 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 6.28g、三乙胺 3.34g 的二氯甲烷溶液 130ml 中, 于冰冷却下滴入氯甲酸乙酯 3.1ml, 室温搅拌过夜. 将反应液用水、1N 盐酸、水、饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸去溶剂, 得到 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯 10.58g, 为淡黄色油状物.

红外吸收光谱  $\nu_{\max}$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1430, 1296, 1230, 1122.

- 15 核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 2.75-3.45(3H,m), 3.90-4.40(1H,m), 4.1(2H,q,J=7.3Hz), 6.38(1H,s), 6.95-7.45(9H,m)

与参考例 1 同样地操作, 得到如下参考例 2-14 的化合物.

- 20 参考例 2

1-苯基-2-异二氢氮茛羧酸甲酯.

原料化合物: 1-苯基异二氢氮茛、氯甲酸甲酯

红外吸收光谱  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1708, 1460, 1376, 1100.

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

- 25  $\delta$ : 3.60, 3.72(3H,S  $\times$  2), 4.89, 4.96(2H,S  $\times$  2), 5.94,6.03(1H,S  $\times$  2), 6.95-7.10(1H,m), 7.15-7.35(8H,m)

#### 参考例 3

1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

- 30 原料化合物: 1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉

性状: 淡黄色油状物

质谱 ( $m/z$ ,EI): 282( $M^+$ )

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

- 35  $\delta$ : 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 2.60-3.45(3H,m), 3.85-4.20(1H,m), 4.22(2H,q,J=7.1Hz), 6.31(1H,s), 7.14(2H,dd,J=4.4, 1.5Hz), 7.17-7.26(4H,m), 8.51(2H,dd,J=4.4, 1.5Hz)



参考例 4

1, 2, 3, 4-四氢-1-(2-噻吩基)-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(2-噻吩基)异喹啉

5 性状: 淡黄色油状物

质谱 ( $m/z$ , EI): 287( $M^+$ )

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.32(3H,t,J=7.3Hz), 2.65-3.60(3H,m), 4.00-4.30(1H,m),  
4.23(2H,q,J=7.3Hz), 6.53(1H,s), 6.70-6.95(2H,m), 7.15-7.30(5H,m).

10

参考例 5

1, 2, 3, 4-四氢-1-(3-噻吩基)-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(3-噻吩基)异喹啉

性状: 橙色油状物

15 质谱 ( $m/z$ , FAB): 288( $M^++1$ )

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.2-1.3(3H,m), 2.7-2.8(1H,m), 2.9-3.0(1H,m), 3.1-3.3(1H,m),  
3.9-4.2(3H,m), 6.2-6.4(1H,m), 6.83(1H,s), 6.95-7.26(6H,m).

20

参考例 6

1-(2-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1-(2-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

质谱 ( $m/z$ , EI): 271( $M^+$ )

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

25  $\delta$ : 1.30(3H,t,J=6.5Hz), 2.75-2.85(1H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.20-  
3.50(1H,m), 4.05-4.35(4H,m), 6.00(1H,s), 6.20-6.45(2H,m), 7.15-  
7.25(4H,m), 7.33(1H,s)

参考例 7

30 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R)乙酯

原料化合物: (1R)-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

元素分析值 ( $C_{18}H_{19}NO_2$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	76.84	6.81	4.98
实验值	76.53	6.82	4.93

比旋度 $[\alpha]_D^{25}$  199.2 ( $c=1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

质谱 ( $m/z$ , FAB): 282( $M^++1$ )

#### 参考例 8

5 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1S)乙酯

原料化合物: (1S)-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

元素分析值 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	76.84	6.81	4.98
实验值	76.64	6.82	4.99

比旋度 $[\alpha]_D^{25}$  -200.9 ( $c=1.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

质谱 ( $m/z$ , IE): 281( $M^+$ )

10

#### 参考例 9

1-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

性状: 淡黄色油状物

15 质谱 ( $m/z$ , EI): 315( $M^+$ )

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.29(3H,t,J=7.0Hz), 2.70-3.52(3H,m), 4.00-4.30(1H,m),  
4.20(2H,q,J=7.0Hz), 6.35(1H,s), 7.05-7.35(8H,m).

20 参考例 10

1-(4-氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1-(4-氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

性状: 淡黄色油状物

质谱 ( $m/z$ , FAB): 300( $M^++1$ )

25 核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.30(3H,t,J=8.9Hz), 2.75(1H,dd,J=12.5, 3.4Hz), 2.9-3.1(1H,m), 3.1-  
3.3(1H,m), 4.0-4.3(3H,m), 6.2-6.4(1H,m), 6.93-7.03(3H,m), 7.16-7.24(5H,m).

#### 参考例 11

30 1, 2, 3, 4-四氢-1-(4-甲基)-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(4-甲基)异喹啉

质谱 ( $m/z$ , EI): 295( $M^+$ )

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.20-1.35(3H,m), 2.30(3H,s), 2.70-2.80(1H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.23(1H,t,J=10.0Hz), 3.95-4.30(3H,m), 6.29, 6.41(1H,br s  $\times$  2), 7.00-7.25(8H,m).

5 参考例 12

1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

性状: 淡黄色油状物

质谱 (m/z, FAB): 296( $M^+$ +1)

10 核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

$\delta$ : 1.02, 1.23(3H,t  $\times$  2,J=7.1Hz), 2.63-3.20(4H,m), 3.30-3.50(1H,m), 3.75-4.25(3H,m), 5.27, 5.38(1H,t  $\times$  2, J=6.8Hz), 6.85-7.28(9H,m).

参考例 13

15 1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

原料化合物: 1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

性状: 黄色油状物

质谱 (m/z, FAB): 288( $M^+$ +1)

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

20  $\delta$ : 0.70-2.00(11H,m), 1.26(3H,t,J=7.3Hz), 2.89(2H,t,J=7.1Hz), 3.25-4.20(2H,m), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 4.65-4.95(1H,m), 7.00-7.30(4H,m).

参考例 14

1-(3-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

25 原料化合物: 1-(3-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

性状: 黄色油状物

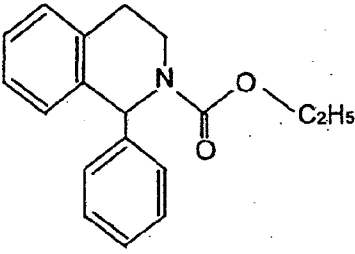
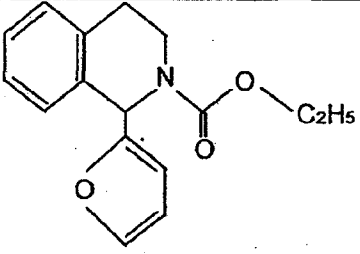
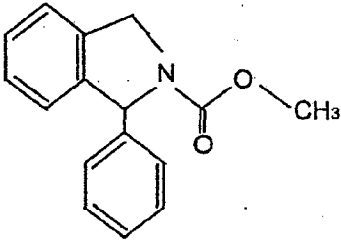
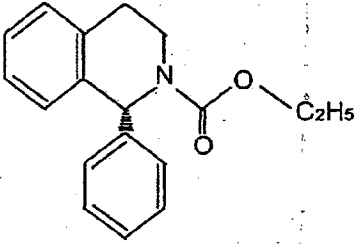
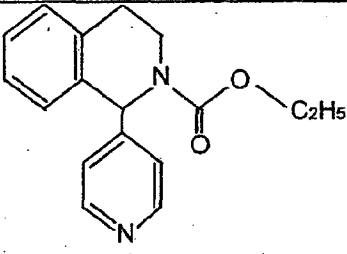
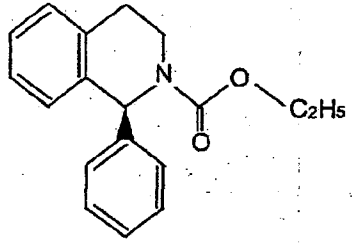
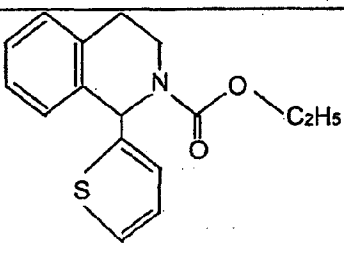
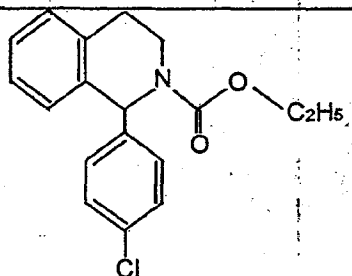
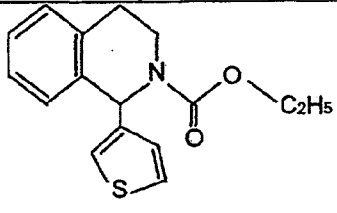
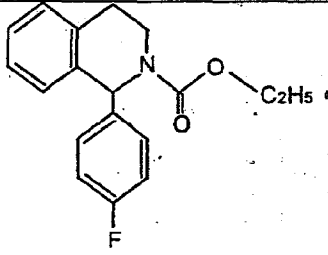
质谱 (m/z, EI): 271( $M^+$ )

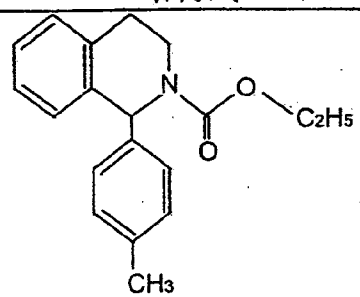
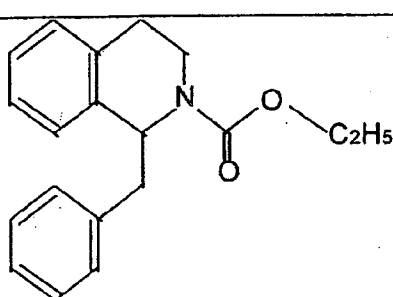
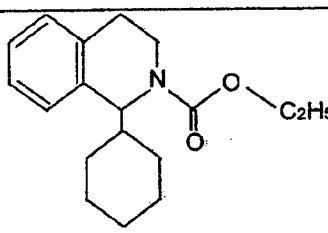
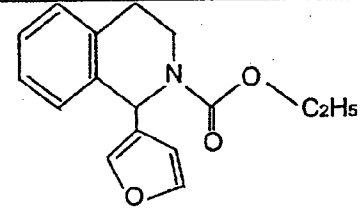
核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

30  $\delta$ : 1.31(3H,t,J=7.0Hz), 2.55~3.40(3H,m), 3.90~4.30(1H,m), 4.22(2H,q,J=7.0Hz), 6.20-6.45(2H,m), 6.95-7.40(6H,m).

以下表 1-2 中列出了参考例 1-14 所得的化合物的化学结构式.

表 1

参考例 编号	结构式	参考例 编号	结构式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

参考例编号	结构式
11	
12	
13	
14	

### 实施例 1

在 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-羧酸乙酯 0.70g、3-奎宁环醇 0.41g 的甲苯溶液 30ml 中, 加入氢化钠(60%)0.03g, 于 140℃ 下, 边除去生成的乙醇, 边搅拌 2 天。将反应液冷却至室温, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。所得的残渣用硅胶柱层析(氯仿/甲醇 = 10/1 → 氯仿/甲醇/28% 氨水 = 10/1/0.1)精制, 得到 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯 0.11g, 为黄色油状物。将其溶解于乙醇 10ml 中, 加入草酸 27mg, 减压蒸去溶剂。所得的固体从异丙醇-异丙醚中重结晶, 得到 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯草酸盐 0.08g, 为无色结晶。

熔点: 122-124℃ (i-PrOH-i-Pr<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.75H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	64.43	6.38	6.01
实验值	64.25	6.15	5.88

与实施例 1 同样的操作, 得到实施例 2。

### 实施例 2

1-苯基-2-异二氢氮茛羧酸 3-奎宁环酯盐酸盐

原料化合物: 1-苯基-2-异二氢氮茛羧酸甲酯

熔点: 164-165℃ (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl · 1.75H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	63.45	6.90	6.73	8.51
实验值	63.54	6.59	6.76	8.12

### 实施例 3

在 1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯 720mg、3-奎宁环醇 973mg 的甲苯悬浮液 50ml 中, 于室温下加入氢化钠(60%)102mg, 加热回流 5 小时 40 分钟, 将生成的乙醇与甲苯共同蒸除。将反应液冷却至室温, 加入水 20ml, 用氯仿提取。有机层用水、饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(氯仿/甲醇/28% 氨水 = 100/2/1)精制, 得到 1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯 827mg, 为黄色油状物。将其溶解于乙酸乙酯 5ml 中, 加入 4N 氯化氢乙酸乙酯溶液 2ml, 减压蒸去溶剂。在残渣中加入乙醇、乙醚, 得到粗结晶, 将其用乙醇-乙醚重结晶, 得到 1-(4-吡啶基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯·二盐酸盐 402mg,

为淡黄色结晶.

熔点: 167-169 °C (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl · 2.2H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	55.51	6.65	8.83	14.90
实验值	55.46	6.98	8.64	14.84

与实施例 3 同样的操作, 得到以下实施例 4-6 的化合物.

5

#### 实施例 4

1, 2, 3, 4-四氢-1-(2-噻吩基)-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯 · 草酸盐

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(2-噻吩基)-2-异喹啉羧酸乙酯

元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S · 1.3H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	57.32	5.98	5.81	6.65
实验值	57.62	6.00	5.84	6.27

质谱 (m/z, FAB): 369 (M<sup>+</sup> + 1)

10

#### 实施例 5

1, 2, 3, 4-四氢-1-(3-噻吩基)-2-异喹啉羧酸(1RS, 3'R)-3'-奎宁环酯

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(3-噻吩基)-2-异喹啉羧酸乙酯、(3R)-3-奎

宁环醇

15

性状: 褐色油状物

元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 0.3H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	67.46	6.63	7.49	8.58
实验值	67.35	6.76	7.21	8.46

质谱 (m/z, FAB): 369(M<sup>+</sup> + 1)

#### 实施例 6

20

1-(2-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯

原料化合物: 1-(2-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

性状: 淡黄色油状物

元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	69.79	6.97	7.75
实验值	70.03	7.05	7.44

质谱 (m/z, FAB): 353(M<sup>+</sup> + 1)

#### 实施例 7

在(1R)-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 2.09g 的吡啶溶液 30ml 中, 于室温  
5 下加入氯甲酸 3-奎宁环酯·盐酸盐 2.26g, 于 80 °C 搅拌 4 小时, 加入氯甲酸  
3-奎宁环酯·盐酸盐 0.12g, 于 80 °C 搅拌 4 小时. 再加入氯甲酸 3-奎宁环酯·盐  
酸盐 1.01g, 于 80 °C 搅拌 25 小时. 将溶液减压浓缩, 残渣中加水, 用乙酸乙  
酯洗涤两次, 所得的水层用饱和碳酸氢钠水溶液调节至 pH9 以后, 用乙酸乙  
酯提取. 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸去溶剂, 得到 1-苯基-1, 2, 3, 4-  
10 四氢-2-异喹啉羧酸(1R, 3'RS)-3'-奎宁环酯 3.02g, 为黄色油状物.

质谱 (m/z, FAB): 363(M<sup>+</sup>+1)

核磁共振谱 (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内标)

δ: 1.20-2.00(5H,m), 2.40-2.95(6H,m), 3.00-3.60(3H,m), 3.80-  
3.95(1H,m), 4.55-4.70(1H,m), 6.25(1H,br s), 7.05-7.35(10H,m).

15

#### 实施例 8

在 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R)乙酯 12.0g、(3R)-3-奎宁环  
醇 16.27g 的甲苯悬浮液 120ml 中, 于室温下加入氢化钠(60 %)1.69g, 加热 3  
小时, 将生成的乙醇与甲苯同时蒸去. 将反应液冷却至室温, 加入饱和食盐  
20 水 50ml 后, 用乙酸乙酯提取. 有机层用水洗涤后用 20 % 盐酸提取. 在所得  
的水层中加入 1N 氢氧化钠水溶液调节至 pH9-10 以后, 用乙酸乙酯提取. 有  
机层用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩. 残渣溶解于乙醇  
140ml, 加入 4N 氯化氢乙酸乙酯溶液 10ml, 减压蒸去溶剂. 在残渣中加入  
乙腈、乙醚, 得到粗结晶, 将其在乙腈-乙醚中进行重结晶, 得到 1-苯基-1, 2,  
25 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R, 3'R)-3'-奎宁环酯·盐酸盐 10.1g, 为无色结晶.

熔点: 212-214 °C (CH<sub>3</sub>CN-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	69.25	6.82	7.02	8.89
实验值	69.24	6.89	7.03	8.97

比旋度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 98.1 (c=1.00, EtOH)

与实施例 8 同样地操作, 得到以下实施例 9-16 的化合物.

30

#### 实施例 9

1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1S, 3'S)-3'-奎宁环酯·盐酸盐

原料化合物: 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1S)乙酯、(3S)-3-奎宁



## 环醇

熔点: 211-212 °C (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl · 0.25H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	68.48	6.87	6.94	8.79
实验值	68.32	6.75	6.94	8.94

比旋度 $[\alpha]_D^{25} = -97.4$  (c=0.50, EtOH)

5

### 实施例 10

1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1S, 3'R)-3'-奎宁环酯 · 盐酸盐

原料化合物: 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1S)乙酯、(3R)-3-奎宁

## 环醇

10

熔点: 195-196 °C (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl · 0.25H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	68.48	6.87	6.94	8.79
实验值	68.73	6.88	6.95	8.70

比旋度 $[\alpha]_D^{25} = -151.2$  (c=0.50, EtOH)

### 实施例 11

15

1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R, 3'S)-3'-奎宁环酯 · 盐酸盐

原料化合物: 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R)乙酯、(3S)-3-奎宁

## 环醇

熔点: 194-195 °C (CH<sub>3</sub>CN-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl)

20

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	69.25	6.82	7.02	8.89
实验值	69.08	6.71	6.99	8.91

比旋度 $[\alpha]_D^{25} = 163.2$  (c=0.50, EtOH)

### 实施例 12

1-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯 · 富马酸盐

25

原料化合物: 1-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

熔点: 164-166 °C (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析值 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl · 0.5H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	62.13	5.79	5.37	6.79
实验值	62.19	5.68	5.23	6.49

### 实施例 13

1-(4-氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R, 3'R)-3'-奎宁环酯

原料化合物: 1-(4-氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯、(3R)-3-奎

### 5 宁环醇

性状: 无色油状物

元素分析值 ( $C_{23}H_{25}N_2O_2F \cdot 0.1H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)	F(%)
理论值	72.27	6.64	7.33	4.97
实验值	72.05	6.63	7.15	4.99

质谱 (m/z, FAB): 381( $M^+$ +1)

10

### 实施例 14

1, 2, 3, 4-四氢-1-(4-甲基)-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯

原料化合物: 1, 2, 3, 4-四氢-1-(4-甲基)-2-异喹啉羧酸乙酯

性状: 无色油状物

元素分析值 ( $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.8H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	73.74	7.63	7.17
实验值	73.96	7.50	6.95

15

质谱 (m/z, FAB): 377( $M^+$ +1)

### 实施例 15

1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯

原料化合物: 1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

20

性状: 淡黄色油状物

元素分析值 ( $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	74.78	7.58	7.26
实验值	74.95	7.83	7.18

质谱 (m/z, FAB): 377( $M^+$ +1)

### 实施例 16

1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸 3-奎宁环酯

原料化合物: 1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

性状: 淡黄色无定形物

5 元素分析值 ( $C_{23}H_{32}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	73.88	8.79	7.49
实验值	73.76	8.75	7.37

质谱 (m/z, FAB): 369( $M^+ + 1$ )

### 实施例 17

10 将 1-苯基-1,2,3,4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R,3'R)-3'-奎宁环酯 1.20g 溶解于二氯甲烷 12ml 中, 于冰冷却下加入碳酸氢钠 0.33g、间氯过苯甲酸(80%)0.79g, 于室温搅拌 1 小时。在反应液中加水, 用二氯甲烷提取, 有机层用硫代硫酸钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂后, 残渣用硅胶柱层析(氯仿/甲醇 = 20/1)精制, 得到(1'R, 3R)-3-[[ (1'-苯基-1', 2' 3', 4'-四氢-2'-异喹啉基)羰基] 氧基] 奎宁环 1-氧化物 0.43g。

15 性状: 白色无定形物

质谱 (m/z, FAB): 379( $M^+ + 1$ )

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ , TMS 内标)

20  $\delta$ : 1.85-2.15(3H,m), 2.15-2.35(2H,m), 2.75-2.90(1H,m), 2.90-2.95(1H,m), 3.20-3.50(6H,m), 3.70-3.80(1H,m), 3.85-4.10(1H,m), 5.14(1H,br s) 6.14-6.43(1H,br s  $\times 2$ ), 7.05-7.4(9H,m).

### 实施例 18

25 在 1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1R, 3'R)-3'-奎宁环酯 1.04g 的 2-丁酮 8ml 溶液中加入碘甲烷 0.18ml, 于 55  $^{\circ}C$  搅拌 40 分钟。空气冷却后, 滤取析出的结晶, 用 2-丁酮、乙醚相继洗涤, 得到(1'R, 3R)-1-甲基-3-[[ (1'-苯基-1', 2' 3', 4'-四氢-2'-异喹啉基)羰基] 氧基] 奎宁环碘化物 0.93g, 为无色结晶。

熔点: 202-203  $^{\circ}C$  (2-丁酮)

元素分析值 ( $C_{24}H_{29}N_2O_2I$ )

30

	C(%)	H(%)	N(%)	I(%)
理论值	57.15	5.79	5.55	25.16
实验值	57.17	5.71	5.51	25.15

与实施例 8 同样地操作, 得到实施例 19 的化合物.

#### 实施例 19

1-(3-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸(1RS, 3'R)-3'-奎宁环酯

原料化合物: 1-(3-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢-2-异喹啉羧酸乙酯

性状: 黄色油状物

元素分析值 ( $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.3H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	70.49	6.93	7.83
实验值	70.35	6.83	7.63

质谱 (m/z, EI): 352( $M^+$ )

以下表 3-5 中列出了实施例 1-19 所得的化合物的结构式.

表 3

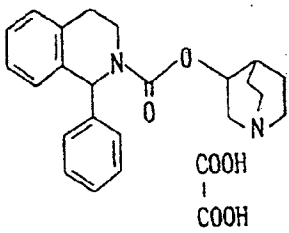
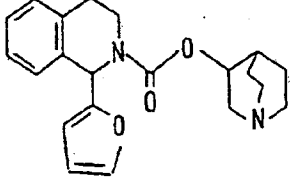
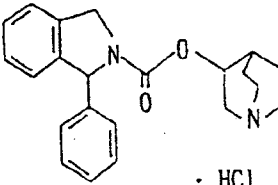
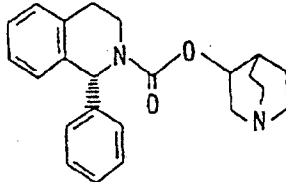
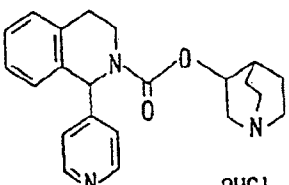
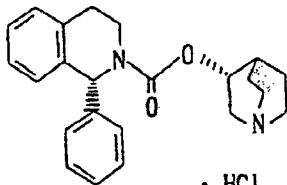
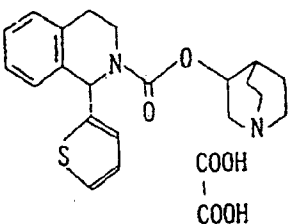
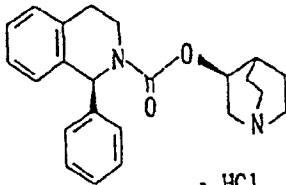
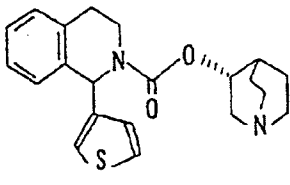
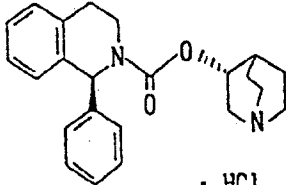
实施例 编号	结 构 式	实施例 编号	结 构 式
1		6	
2	 · HCl	7	
3	 · 2HCl	8	 · HCl
4	 · HCl	9	 · HCl
5	 · HCl	10	 · HCl

表 4

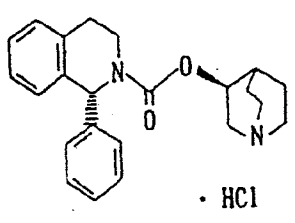
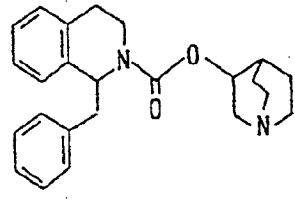
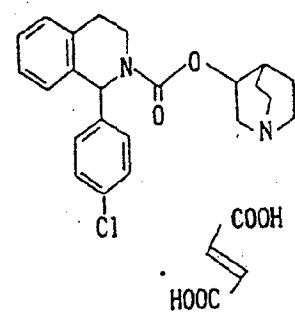
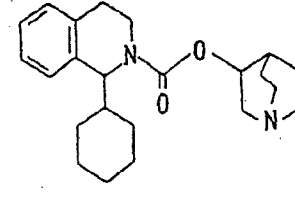
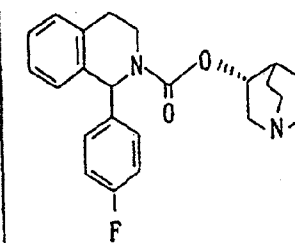
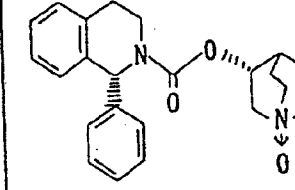
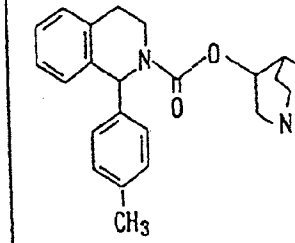
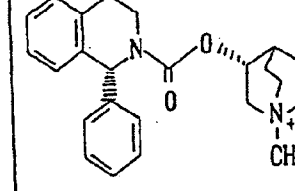
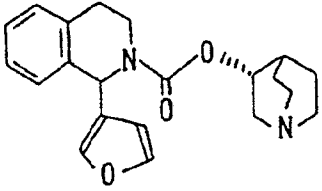
实施例 编号	结 构 式	实施例 编号	结 构 式
11	 · HCl	15	
12	 COOH HOOC	16	
13	 F	17	 O
14	 CH <sub>3</sub>	18	 N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>

表 5

实施例 编号	结 构 式
19	

上述实施例 3-6、12-14、16 和 19 与实施例 8 - 11 同样采用经光学拆分而制得的中间体，可得到如下表 6 - 8 所示的旋光异构体。

